

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
G 0 1 N	21/64	G 0 1 N	21/64
	21/78		Z 2 G 0 4 2
	31/00		C 2 G 0 4 3
	31/22		L 2 G 0 5 4
	1 2 2	31/22	1 2 2

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2000-566676(P2000-566676)
 (86) (22) 出願日 平成11年8月19日 (1999.8.19)
 (85) 優先権主張日 平成13年2月15日 (2001.2.15)
 (86) 国際出願番号 P C T / I B 9 9 / 0 1 4 4 6
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 1 1 4 7 1
 (87) 国際公開日 平成12年3月2日 (2000.3.2)
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 1 3 7 , 7 2 8
 (32) 優先日 平成10年8月21日 (1998.8.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

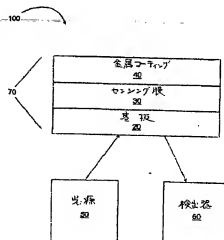
(71) 出願人 バイエル コーポレーション
 Bayer corporation
 アメリカ合衆国 ペンシルヴェニア ピッ
 ツバーグ バイエル ロード 100
 (72) 発明者 サリバン, ケビン ジェイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ
 02052, ミッドフィールド, インディア
 ン ヒル ロード 63
 (72) 発明者 コリンズ, トーマス シー.
 アメリカ合衆国 ミシガン 48708, ベ
 イ シティ, フィフス ストリート
 2109
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学センサのための光減衰層としての金属オーバーコーティング

(57) 【要約】

液体透過性の金属コーティング (40) が、蛍光をベースとする光学センサ (70) と組み合わせて使用される。この金属コーティングは、センシング膜 (30) 上に直接に沈着され、そしてセンシング膜 (30) と物理的に接触される。この金属コーティングは、介在する支持層または基底の成分を必要としない。光源 (50) からの光が実質的に光透過性の基板を通してセンシング膜 (30) 上に照射されるとき、金属オーバーコーティング (40) は、励起光およびセンサによって発生する蛍光を反射して戻し、その結果、サンプルによって散乱され得、そして/または吸収され得る光は実質的に全くサンプルに到達しない。従って、センサ (70) の精度および再現性が改良される一方、このセンサの製造に関するコストおよび製造時間が最小となる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 センサであって、以下：

光に対して実質的に透過性であり、第1の面および第2の面を有する、基板；
該基板の該第2の面上に積層されたセンシング膜；および
液体浸透性で、光に対して実質的に非透過性である、金属コーティングであって、該センシング膜上に直接に積層された金属コーティング、
を備える、センサ。

【請求項2】 前記金属コーティングが前記センシング膜上にスパッターコーティングされる、請求項1に記載のセンサ。

【請求項3】 前記金属コーティングが前記センシング膜上に蒸着される、請求項1に記載のセンサ。

【請求項4】 前記金属コーティングが、約0.2と約0.893との間の光学密度を有する、請求項1に記載のセンサ。

【請求項5】 前記金属コーティングが金パラジウムを含む、請求項1に記載のセンサ。

【請求項6】 前記金属コーティングがアルミニウムを含む、請求項1に記載のセンサ。

【請求項7】 前記金属コーティングが TiO_2 を含む、請求項1に記載のセンサ。

【請求項8】 前記センシング膜が、エチルヘキシルメタクリレート、メチルメタクリレートおよび酸素検知色素の混合物を含む、請求項1に記載のセンサ。

【請求項9】 前記酸素検知色素がオクターエチル- P -テポルフィリン（OEP）を含む、請求項8に記載のセンサ。

【請求項10】 前記基板がガラスを含む、請求項1に記載のセンサ。

【請求項11】 前記基板が、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリエチレンテレフタレート、ビスフェノールAポリカーボネート、ポリスチレン、およびポリメチルメタクリレートからなる群から選択される、請求項1に記載のセンサ。

【請求項12】 請求項1に記載のセンサであって、さらに以下：

前記基板、前記センシング膜および前記金属コーティングと連絡した光源；および

該基板、該センシング膜および該金属コーティングと連絡した検出器、を備える、センサ。

【請求項13】 センサであって、以下：

光に対して実質的に透過性であり、第1の面および第2の面を有する基板；

該基板の該第2の面上に積層されたセンシング膜；

液体浸透性で、光に対して実質的に非透過性で、該センシング膜上に直接積層された金属コーティングであって、約0.893の光学密度を有する、金属コーティング；

該基板、該センシング膜、および該金属コーティングと連絡した光源；および

該基板、該センシング膜および該金属コーティングと連絡した検出器、を備える、センサ。

【請求項14】 センサを作製する方法であって、以下：

光に対して実質的に透過性であり、第1の面および第2の面を有する基板を提供する工程；

該基板の該第2の面上にセンシング膜を堆積する工程；および

該センシング膜上に直接に金属コーティングを沈着する工程であって、該金属コーティングが液体浸透性であり、光に対して実質的に非透過性である、工程、を包含する、方法。

【請求項15】 前記金属コーティングを沈着する工程が、前記センシング膜上に該金属コーティングをスパッタリングする工程を包含する、請求項14に記載の方法。

【請求項16】 前記金属コーティングを沈着する工程が、前記センシング膜上に該金属コーティングを蒸着する工程を包含する、請求項14に記載の方法。

【請求項17】 前記金属コーティングを沈着する工程が、約0.2と約0.893との間の光学密度を有する金属コーティングを沈着する工程を包含する

、請求項14に記載の方法。

【請求項18】 前記金属コーティングを沈着する工程が、金パラジウム、アルミニウムおよび TiO_2 からなる群から選択されるコーティングを沈着する工程を包含する、請求項14に記載の方法。

【請求項19】 前記センシング膜を堆積する工程が、エチルヘキシルメタクリレート、メチルメタクリレートおよび酸素検知色素の混合物を堆積する工程を包含する、請求項14に記載の方法。

【請求項20】 前記センシング膜を堆積する工程が、エチルヘキシルメタクリレート、メチルメタクリレートおよびオクターエチル- $\text{P} \cdot \text{t}$ -ポルフィリン(OEP)の混合物を堆積する工程を包含する、請求項14に記載の方法。

【請求項21】 前記基板を提供する工程が、ガラス、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリエチレンテレフタレート、ビスフェノールAポリカーボネート、ポリスチレン、およびポリメチルメタクリレートからなる群から選択される基板を提供する工程を包含する、請求項14に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の相互参照)

適用なし。

【0002】

(連邦政府支援の研究または開発に関する声明)

適用なし。

【0003】

(発明の背景)

センシング膜が光透過性基板上に積層される、蛍光をベースとする光学センサは公知である。このセンサのセンシング膜がサンプルと接触される間、励起光が基板を通してセンシング膜に達する。励起光、センシング膜および特定の分析物の組み合わせにより、センシング膜が蛍光を発光する。次いで、センシング膜からの発光シグナルは、センサの背面から光透過性基板を通して検出される。センサのセンシング膜が非常に薄いという事実により、センシング膜を通して、サンプル内へまたはサンプルチャンバ内へ通過する相当多くの量の励起光が存在する。センシング膜を通過する光は、サンプルまたはチャンバ壁によって、散乱され得、吸収され得、または反射され得、そのセンシング膜へ戻りかつセンシング膜を通過する。さらに、センシング層から生じた蛍光シグナル（試験下にあるサンプルの目的分析物の量の検出を表す）はまた、サンプルによって、吸収され得るか、散乱され得るか、または反射され得、検出器に戻る。励起光ならびにセンシング膜によって発光される蛍光の散乱、吸収または反射は、組み合わせられて完全に反射するシグナルと完全に吸収するシグナルとの間でシグナルの4倍の変化を提供し得、従ってセンサの検出結果をひどくねじ曲げる。

【0004】

センサの結果に影響を及ぼす、意図していない光についてのこの課題を解決しようとする以前の試みとして、第2の材料で含浸された支持層材料でセンシング膜をコーティングすること、またはセンサを抜けてサンプルおよびサンプルチャンバ内に入る光の量が、センサに向けられる全ての光の非常に小さな画分である

ように、複数の層でセンシング膜をコーティングすること、が挙げられる。これらの試みは、センシング膜上に積層される不透明で化学的に浸透性である多層構造を製造するための複雑な化学プロセスを利用した。例えば、米国特許第5,091,800号は、不透明膜を形成するために、一連の化学処理を通して、型上に延伸され、そして銀、金または白金のコロイド状沈殿剤で含浸される、架橋したPVOHまたはセロハン基板から形成されるイオン浸透性被覆膜の構築を開示する。米国特許第5,081,041号および5,081,042号は、デキストラン基板またはセルロース基板から作製されそして界面活性剤で溶媒和したカーボンブラックで含浸したイオン浸透性被覆膜の使用について開示する。米国特許第4,919,891号および同第5,075,127号は、分離したコーティング膜としてキャストされる銅フタロシアニンまたはカーボンブラックのいずれかの酢酸セルロース/アセトン混合物を使用する。米国特許3,992,158号は、吸光度に基づく化学において乾燥スライド上で使用されるべき不透明度または反射度のための分離した TiO_2 含有酢酸セルロースの組み込みを開示する。同様に、米国特許第4,042,335号、同第4,781,890号、同第4,895,704号および欧州特許第0142849B1号は、スライドをベースとする化学試験のための TiO_2 粒子を組み込む光遮蔽層の使用を開示する。このような技術は、複雑で、労力がかかりかつ高価で、複数成分または複数層の材料の使用を必要とすることが証明されている。目的的分析物が光減衰層を通過かつセンシング膜内に自由に拡散することが可能である一方、光がサンプルによって影響されることなく、励起光および発光をセンサ内に反射して戻すセンシング膜上に直接に堆積される単一の光減衰材料層を含むセンサを製造する安価かつ単純な方法を提供することが好ましい。

【0005】

(発明の簡単な要旨)

液体浸透性の金属コーティングが、蛍光をベースとする光学センサと組み合わせて利用される。この金属コーティングは、センシング膜上に直接に沈着され、そしてセンシング膜と物理的に接触される。この金属コーティングは、介在支持層の材料、または他の成分を必要としない。光源からの光は、実質的に光透過性

の基板を通りセンシング膜上に照射される際、金属オーバーコートが励起光およびセンサによって発生した蛍光を反射して戻し、その結果、サンプルに光が実質的に全く達しない（ここで、この光はサンプルによって散乱され得、および／または吸収され得る）。サンプル空洞内からの反射もまた回避される。従って、このセンサの精度および再現性が改良される一方、このセンサ製造に関するコストおよび製造時間が最小となる。

【0006】

（発明の詳細な説明）

本発明は、以下の添付の図面と組み合わせて以下の詳細な説明からより完全に理解される。

【0007】

図1に先行技術のセンシングシステム10を示す。このセンシングシステム10は、センサ15、光源50、および検出器60を備える。センサ15は、光透過性基板20を備え、この光透過性基板20はその上に積層されたセンシング膜30を有する。作動中、センシング膜30は、試験されるサンプル（示していない）と接触される。光源50は、例えば光ファイバーを通して、基板20に励起光を提供する。基板20は、ほぼ光透過性であり、従って光源50からの光は基板20を通過し、センシング膜30にあたる。励起光の存在下およびサンプル中の特定の分析物の存在下で、センシング膜30は、サンプル内の分析物の濃度によって規定される程度まで蛍光を発する。センシング膜30によって提供されるこの蛍光は、基板20を通過し、検出器60によって検出される。

【0008】

センシング膜30は比較的薄いため、励起光はまた、膜30を通過し、サンプルに入る。一旦、励起光がサンプルによって受容されると、それは散乱され得、吸収され得、そして／またはセンシング膜30を通して、基板20を通して反射して戻り、検出器60によって検出される。さらに、センシング膜によって生成される蛍光はまた、センシング膜30を通過し得、そして散乱され得、吸収され得、および／または反射され得るサンプル内に入る。再び、この光はセンシング膜30を通過し得、そしてそれが検出器60によって検出される基板20を通過

し得る。従って、このセンサの測定結果は、大いにねじ曲げられ得る。

【0009】

図2aを参照すると、センシングシステム100が示される。このシステム100は、センサ70、光源50および検出器60を備える。光源50および検出器60は、ファイバー光学チャネルを含む任意の適切な手段を通してセンサ70と連絡する。センサ70は、基板20、基板20上に積層されたセンシング膜30およびセンシング膜30上に積層された金属コーティング40を備える。基板20は、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリエチレンテレフタレート、ビスフェノールAポリカーボネート、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレートまたは好ましくはガラスのような任意の実質的に光透過性の材料から作製され得る。

【0010】

センシング膜30は、基板20の表面上に堆積される。このセンシング膜30は、サンプルの特定の分析物に対する露光に応答して検出可能な表示を提供する、任意の材料かまたは共に形成される材料の群を含み得る。好ましい実施態様において、このセンシング膜30は、エチルヘキシルメタクリレート、メチルメタクリレートおよびオクターエチル-P_t-ボルフィリン(OEP)のような酸素検知色素の混合物を含むコポリマーJB3001/23から作製される。

【0011】

このセンサ70は、光に対してほぼ非透過性である液体浸透性金属オーバーコーティング40をさらに備える。この金属オーバーコーティング40は、アルミニウム、TiO₂または好ましくは金パラジウム混合物を含み得る。金属オーバーコーティング40は、スパッターコーティング、蒸着または他の手段によってセンシング膜30上に沈積され得、従って、金属コーティング40とセンシング膜30との間に、介在する支持層または基板は必要でない。

【0012】

作動中、金属コーティング40は、試験されるサンプル(示していない)と接触される。金属コーティング40は、サンプルが金属コーティング40を通して拡散し、そしてセンシング膜30と接触するように液体浸透性である。光源50

は、基板20に励起光を提供する。基板20は、ほぼ光透過性であり、従って光源50からの光は基板20を通過し、センシング膜30にあたる。励起光の存在下で、そしてサンプルの特定の分析物の存在下で、センシング膜30は蛍光を発する。センシング膜30によって提供されるこの蛍光は、基板20を通過し、そして検出器60によって検出される。

【0013】

センシング膜30は比較的薄いため、光はまた、膜30を通過し、金属コーティング40上にあたる。金属コーティング40は、光に対してほぼ非透過性であり、そしてサンプルに相当の量の光が到達し得ることはなく、センシング膜30を通して光を反射して戻し、ここでその光がサンプルによって影響され得、続いて検出器60によって検出され得る。さらに、センシング膜によって生成される蛍光はまた、それがまた金属コーティング40に直面するセンシング膜30を通過し得る。もう一度、金属コーティング40は、光がサンプルによって影響され得、続いて検出器60によって検出され得るサンプルを相当な量の光が通過することなく、センサに光を反射して戻す。従って、励起光および蛍光は、サンプルによって影響されず、従ってこのセンサは、はるかに正確でかつ再現性のある分析物のセンシングを提供する。

【0014】

ここで図3Aを参照して、先行技術のセンサによって検出した、酸素レベルの変化に応答する蛍光強度のステルン/ボルマープロットが示される。透明な水性緩衝溶液（四角で示す）、1デシリットルの全ヘモグロビン（THb）あたり23グラムを有するサンプル（三角で示す）および1デシリットルのTHbあたり9グラムを有するサンプル（円で示す）についてプロットした。プロットから観察されるように、異なるTHbレベルを有するサンプルは蛍光に大きな差を生じ、この差は、サンプルによって散乱、吸収および反射された励起光、ならびにサンプルによって反射、吸収または散乱され、そして検出器によって検出された蛍光などの干渉光の存在および検出に起因し得る。

【0015】

ここで図3Bを参照して、同様の溶液を使用して、本発明のセンサを用いて実

施される同じ試験は、はるかに一様な応答を提供することが観察され得る。ここでのセンサは、約0.893の光学密度を有する液体浸透性の金属コーティングを有する。本発明のセンサによって検出される、酸素レベルの変化にตอบสนองする蛍光強度のステルン/ボルマープロットを示す。透明な水性緩衝溶液（四角で示す）、1デシリットルのTHbあたり21グラムを有するサンプル（三角で示す）および1デシリットルのTHbあたり6グラムを有するサンプル（円で示す）についてプロットした。プロットから観察されるように、異なるTHbレベルを有するサンプルはほぼ均一な蛍光を生じ、これは、サンプルによって散乱、吸収および反射された励起光、ならびにサンプルによって反射、吸収または散乱された蛍光などの干渉光が存在しないことに起因し得る。センシング膜上に直接的に金属コーティングを含むため、ほとんどの光が金属コーティングを通過せず、そして光が反射、吸収または散乱され得、結果をねじ曲げる干渉光を提供するサンプルに達しない。

【0016】

液体浸透性であり、かつ光に対してほぼ非透過性である金属コーティングの組み込みは、サンプル試験の、および種々の異なるサンプルの試験のための再現性において相当な改良を提供する。この金属コーティングは、介在する支持層を使用することなく、または複数の材料層を使用することなく、センシング膜上に直接に塗布され、従って、さらなる材料および労力が最少化される一方で性能および信頼性が大きく改良されるため、金属オーバーコーティングを含むコスト有利な方法を提供する。

【0017】

本発明の好ましい実施態様について記載したが、ここでこれらの概念を組み込む他の実施態様が使用され得ることは当業者にとって明らかである。従って、本発明は記載した実施態様に制限されるべきではなく、むしろ添付の特許請求の範囲の趣旨および範囲のみによって制限されるべきであることが提起される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、先行技術のセンサのブロック図である。

【図2】

図2は、本発明の金属コーティングを含むセンサのブロック図である。

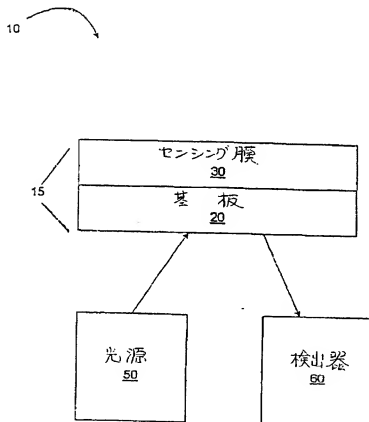
【図3A】

図3Aは、図1の先行技術についての試験結果のグラフである。

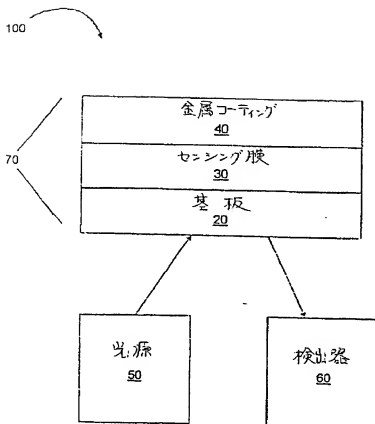
【図3B】

図3Bは、本発明の金属コーティングを含むセンサについての試験結果のグラフである。

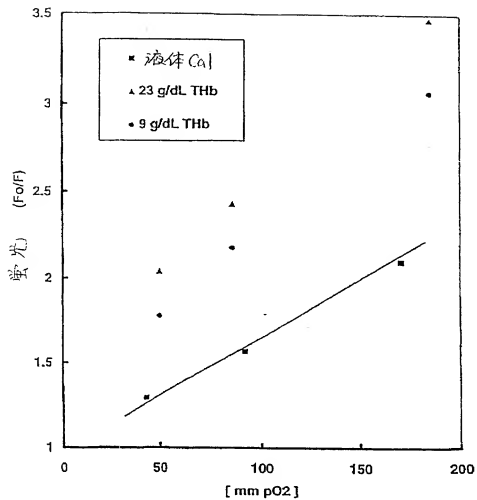
【図1】



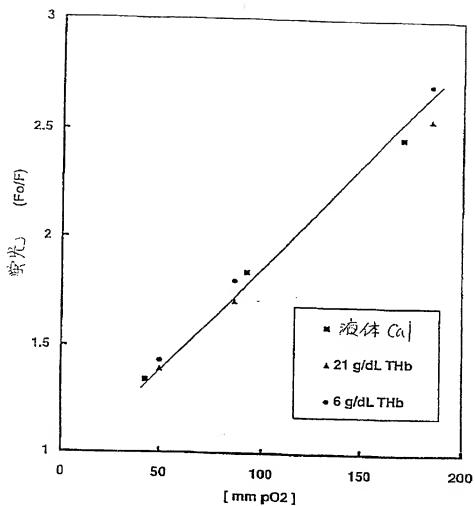
【図2】



【図3A】



【図3B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 99/01446

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/52 G01N31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched: (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category * Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

X	EP 0 584 721 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 2 March 1994 (1994-03-02) column 3, line 29 - column 4, line 58	1-7, 10-18, 21 8, 9, 19, 20
Y	column 8, line 21 - line 23 column 9, line 48 - line 52; figure 1	
X	US 4 255 384 A (KITAJIMA MASAO ET AL) 10 March 1981 (1981-03-10)	1-7, 10-18, 21 8, 9, 19, 20
Y	column 2, line 49 - column 3, line 20 column 4, line 57 - column 5, line 8 column 6, line 59 - line 68 ----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Specific categories of cited documents

"A" document defining the current state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of an invention or other special reason (see remarks)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date, and not to conflict with the applicant's obligation to disclose the principles or theory underlying the invention

"C" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"M" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"N" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

10 December 1999

20/12/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 8, Plattenau 2
NL - 2200 HW Maastricht
NL (431-107) NL-2200, TX 31 851 epo.nl
Fax: (431-108) NL-2200

Authorizing officer

Scheu, M

Form PCT/IB/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- national Application No
PCT/IB 99/01446

C. Communications DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 609 823 A (HARTIG HERBERT ET AL) 11 March 1997 (1997-03-11)	1-7, 10-18,21
Y	column 2, line 4 - line 10 column 3, line 30 - line 43 -----	8,9,19, 20
A	US 4 248 829 A (KITAJIMA MASAO ET AL) 3 February 1981 (1981-02-03) column 5, line 3 - line 25 -----	1-7, 10-18,21
Y	WO 97 37210 A (CHIRON DIAGNOSTICS CORP ;SLOVACEK RUDOLF E (US); SULLIVAN KEVIN J) 9 October 1997 (1997-10-09) abstract; examples 4-7 -----	8,9,19, 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Internat. Application No.
PCT/IB 99/01446

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0564721 A	02-03-1994	DE 4227665 A	24-02-1994
		AT 160221 T	15-11-1997
		DE 59307664 D	18-12-1997
		ES 2109404 T	16-01-1998
		JP 2520220 B	31-07-1996
		JP 6235695 A	23-08-1994
US 4255364 A	10-03-1981	JP 1355882 C	24-12-1986
		JP 55026428 A	25-02-1980
		JP 61022905 B	03-06-1986
		JP 1355883 C	24-12-1986
		JP 55026429 A	25-02-1980
		JP 61022906 B	03-06-1986
US 5609823 A	11-03-1997	DE 2932973 A	28-02-1980
		DE 4326339 A	09-02-1995
		EP 0637749 A	08-02-1995
		JP 2610109 B	14-05-1997
		JP 7077528 A	20-03-1995
US 4248829 A	03-02-1981	US 5679311 A	21-10-1997
		DE 2949747 A	19-06-1980
WO 9737210 A	09-10-1997	US 5863460 A	26-01-1999
		AU 2039597 A	22-10-1997
		EP 0891540 A	20-01-1999

Form PCT/IB 99/01 (patent family cross) (July 1999)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71)出願人 100 Bayer Road, Pittsburgh, Pennsylvania 15205, USA

(72)発明者 スロバスク, ルドルフ イー,
アメリカ合衆国 マサチューセッツ
02056, ノーフォーク, キング ストリート 60

ターム(参考) 2G042 AA01 BA07 CA01 CB01 DA08
FA11 FB05 FC06 HA07
2G043 AA01 CA03 DA05 EA01 GA08
GB17 LA01 MA01
2G054 AA01 AB07 CA08 CE02 EA03
EB01 FA34 FB03 GB02 GE07